

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA - HOSB

ANA PAULA DE ALMEIDA ÁVILA

NATHALIA

**GLAUCOMA PRIMÁRIO E GENES
ENVOLVIDOS NA ETIOPATOGENIA DA
DOENÇA**

- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

O estudo apresentado consiste em uma revisão bibliográfica do conhecimento genético atual no que tange ao glaucoma primário de ângulo aberto; uma das maiores causas de cegueira prevenível da atualidade.

INTRODUÇÃO

Sensibilidade aumentada ao uso de corticóide é encontrada principalmente em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto, mas outras condições como diabetes, alta miopia, história familiar e algumas doenças do tecido conectivo representam fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma corticogênico. O mecanismo do glaucoma induzido por corticóide não é totalmente entendido, provavelmente, ocorrendo por redução da drenagem do humor aquoso. O mecanismo do glaucoma induzido por corticóide não é totalmente entendido, e o tratamento pode ser muito difícil. Alguns estudos mostram que a excisão cirúrgica do depósito pode ser necessária para controle da PIO.

DESENVOLVIMENTO

Os esteróides podem causar diversos problemas dentre eles o aumento da pressão intra-ocular que pode antecipar um glaucoma primário de ângulo aberto ou um glaucoma corticogênico. Aproximadamente um em três pacientes é considerado como um potencial respondedor ao esteróide, com elevação significativa da pressão intra-ocular em seu uso. Incluídos neste grupo, estão os parentes de primeiro grau de portadores de glaucoma primário de ângulo aberto.

É relatado que o esteróide induz a expressão de genes produzindo uma proteína chamada miocilina. O papel causal do nível aumentado de miocilina ainda é controverso, e não está claro se o aumento de miocilina pode levar ao aumento da PIO. Em cromossomas transgênicos produzidos artificialmente não houve aumento da PIO ou glaucoma, mostrando que a mudança no nível de miocilina não é patogênica. Esses achados sugerem que o glaucoma é dependente da expressão de proteínas anormais mutantes.

No olho a miocilina é produzida em grandes quantidades na malha trabecular, esclera, corpo ciliar e íris e em menor na retina e nervo óptico. Está presente e secretada no humor aquoso. Na malha trabecular é encontrada no citoplasma das células da malha e na região justacanalicular, junto com componentes da matriz celular fibrilar. Os fatores que induzem a expressão das miocilina são os esteróides, fatores de crescimento beta e o estiramento mecânico. Estudos experimentais mostram que a miocilina mutante não é secretada e fica

acumulada nas células, modificando a malha trabecular podendo interferir na sua drenagem. No entanto, faltam outros estudos e a função da miocilina ainda é indefinida.

Até o momento, somente dois genes relacionados com o glaucoma de ângulo aberto primário (GAAP) foram identificados: GLC1A 1q23-25 (gene TIGR) e GLC1E 10p15-p14 (gene OPTN). O primeiro chama-se gene TIGR (*Trabecular Meshwork-Inducible Glucocorticoid Response*), pois inicialmente foi identificado em culturas de células da rede trabecular incubadas com corticóides (dexametasona), ao serem comparadas com as células do grupo controle, não incubadas com corticóides. Observou-se, então, a formação de um material protéico / glicoprotéico no grupo incubado com o corticóide. Por isso, a mutação do referido gene foi associada à produção dessa proteína / glicoproteína pelas células da rede trabecular. Assim, estando entre as células, esse material obstruiria a passagem de humor aquoso, e aumentaria da PIO. Posteriormente, essa alteração foi observada em pacientes com glaucoma juvenil e glaucoma do adulto.

Como já citado acima, simultaneamente a essas experiências, foi descrito o gene Myocilin, no cílio conector dos fotorreceptores, razão do gene ser conhecido por TIGR ou Myocilin (MYOC). Alguns autores também o denominam gene GLC1A, por ter sido o primeiro gene mapeado em casos de glaucoma de ângulo aberto. O gene codifica para uma proteína de 504 aminoácidos. Alguns pesquisadores postulam a existência de uma forma insolúvel ou não glicosilada. O papel normal da proteína e o mecanismo exato utilizado pelas mutações desse gene para causar glaucoma ainda são dados desconhecidos. Dependendo do tecido, a ação pode ser intracelular ou extracelular. Na rede trabecular, fica entre as células e no canal de Schlemm, dentro das células da parede interna, e há uma teoria da existência de uma obstrução mecânica à passagem de humor aquoso, que precisa atravessar essas estruturas para ter acesso ao canal de Schlemm e, posteriormente, aos vasos episclerais.

O segmento inicial do gene é a região promotora. Essa região é responsável por indicar o momento da manifestação ou expressão do gene. Assim, certas proteínas, enzimas, hormônios, etc. no organismo estão relacionados com determinados genes e a região promotora determinará a fase da vida em que ocorrerá sua formação ou secreção. Essa pode ser a causa de uma mesma doença poder iniciar em diferentes idades. Pesquisadores também já descreveram mutações nessa região, como a mutação mt-1, cujos resultados são atualmente controvertidos quanto à gravidade do glaucoma a que está associada e à porcentagem de pacientes afetados, em relação com os componentes do grupo controle.

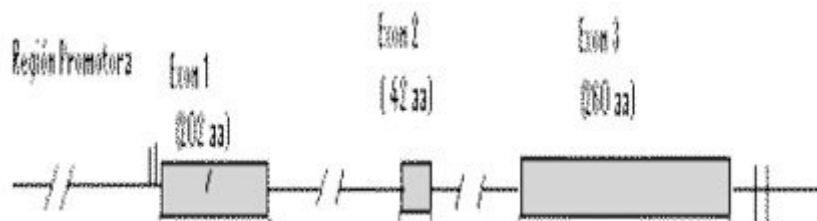


Figura 1. Representação esquemática do gene TIGR/MYOC. Esta representação esquemática é composta por três exons e dois introns. Os exons apresentam tamanhos diferentes, de acordo com a quantidade de aminoácidos presentes. Portanto, o exon 1 apresenta 202 aminoácidos (aa), o exon 2 tem 42 aminoácidos e o exon 3 possui 260 aminoácidos, respectivamente. Em sua maioria, as mutações são observadas no exon 3. O segmento inicial do gene é a região promotora.

O tipo de mutação do gene TIGR/MYOC pode ser associado a um quadro clínico característico, por exemplo, a mutação Pro370Leu está associada ao glaucoma grave e de início precoce (durante a juventude). Por sua vez, a mutação Gln368Stop, que é a mais freqüente, está associada a um início mais tardio e a uma expressão variável. Alguns portadores dessa mutação podem, inclusive, permanecer sem alterações até idades muito avançadas ou, até mesmo, nem chegarem a desenvolver a doença, o que sugere a existência de fatores adicionais de risco.

A proteína TIGR/MYOC é expressa em diversos tecidos, como a córnea, a esclera, a íris, o corpo ciliar, a retina, os astrócitos, o cérebro, o coração, a musculatura esquelética, o timo, o intestino delgado, o cólon, o estômago, a tireóide, os testículos, o rim e a traquéia. Na rede trabecular, situa-se entre as lamínulas e o espaço intercelular e também já foi encontrada nas fibras do nervo óptico, nas regiões pré-laminar, laminar, pós-laminar, no epêndimo e no plexo corioidal. *Em casos de glaucoma por esteróides, essa proteína já foi detectada no complexo de Golgi das células endoteliais do canal de Schlemm, o que sugere a presença de uma obstrução não apenas da passagem pelo trabeculado, mas também ao atravessar as células endoteliais do canal de Schlemm.*

O segundo gene identificado para o glaucoma de ângulo aberto primário é o GLC1E, em que o glaucoma está relacionado com mutações no gene da optineurina (OPTN) nos membros afetados de nove famílias que predominantemente apresentam glaucoma com pressão normal, com um padrão autônomo dominante. O gene é expresso na rede trabecular, no epitélio ciliar não pigmentado, na retina e no cérebro, e parece desencadear o processo de apoptose nas células ganglionares. As famílias associadas ao loco GLC1B desenvolvem níveis ligeiramente elevados de pressão intra-ocular, muito próximo ao valor normal, que foi descrito em famílias caucasianas, com boa resposta ao tratamento clínico. Somente uma família foi descrita com comprometimento do cromossomo 3q21-24 e do cromossomo 7q35-

36 (GLC1C e GLC1F). O loco GLC1C, com níveis moderados a acentuadamente elevados de PIO e idades de início da manifestação patológica após os 38 anos. Por outro lado, o loco GLC1D localizado no cromossomo 8q13 foi relacionado ao desenvolvimento de níveis moderadamente elevados de PIO e progressão da doença em idades mais avançadas. Recentemente, pesquisadores descreveram que o loco GLC1G está relacionado ao cromossomo 5.

Alguns outros genes supostamente relacionados com o glaucoma já foram descritos como o da neuropatia óptica autossômica dominante, que tem muitas características em comum com o glaucoma, como o aumento da relação cúpula / disco e a atrofia peripapilar, mas que evoluem com PIO normal e, em alguns casos, podem ser diagnosticados como portadores de glaucoma com pressão normal. O gene responsável é o OPA1 que, conseqüentemente, tornou-se um gene candidato para estar relacionado com o glaucoma com pressão normal. Esse gene tem relação com uma alteração do potencial de membrana, com a desorganização da crista mitocondrial e com a apoptose.

Outro gene provavelmente relacionado é para a apolipoproteína E, que está implicado em doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer, que parece interagir com o gene MYOC/TIGR, embora as pesquisas mais recentes não tenham demonstrado a presença de uma associação deste gene e o glaucoma crônico de ângulo aberto e o glaucoma de pressão normal.

O glaucoma juvenil é um glaucoma de ângulo aberto, que se desenvolve após o terceiro ano de vida, quando o olho já não evolui para buftalmia em resposta às pressões elevadas. Considera-se a presença deste tipo de glaucoma até os 35 anos, após o que se denomina glaucoma do adulto. Alguns casos parecem se superpor ao glaucoma congênito e podem representar um diagnóstico tardio de um glaucoma infantil primário, com alterações similares no segmento anterior. Contudo, em sua maioria, os casos são considerados glaucoma primário de ângulo aberto de início precoce, com ângulo de aparência normal.

A maioria dos casos de glaucoma juvenil apresenta um padrão autossômico dominante, embora também haja relatos de casos com padrão recessivo. Pesquisadores descreveram famílias numerosas, com vários componentes afetados, que desenvolveram glaucoma nas primeiras três décadas da vida, com câmara anterior de aparência normal e PIO muito elevada, sem alterações sistêmicas ou oculares, resistentes ao tratamento clínico e à trabeculoplastia. Esse tipo de glaucoma geralmente está geneticamente ligado ao cromossomo

1 (1q21-31) ou ao gene MYOC/TIGR, ou à co-existência de mutações TIGR/MYOC e ao CYP 1B1 do glaucoma congênito. Algumas mutações específicas do gene MYOC/TIGR, como a mutação Pro370Leu e a Tyr437His, estão associadas a um início mais precoce e a PIO muito elevada, com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento clínico.

DISCUSSÃO

O glaucoma induzido por corticóide é fenômeno amplamente conhecido, porém sua fisiopatogenia não muito esclarecida. Especula-se que exista uma diferença genética entre os pacientes responsivos ou não aos corticóides, sendo que os pacientes que desenvolvem aumento da PIO teriam receptores de corticóide mais sensíveis. Inúmeros estudos citam casos de crianças e jovens, que talvez sejam mais susceptíveis ao desenvolvimento desse tipo de glaucoma.

Neste momento cabe aqui especular hipóteses alvos de mais estudos, de forma a esclarecer pontos fundamentais, como o estabelecimento de limites mais precisos entre o glaucoma secundário ao uso de corticóides e a predisposição genética de um indivíduo com glaucoma primário de ângulo aberto aos corticóides e a indução precoce ao desenvolvimento da hipertensão ocular.

Todo paciente submetido a tratamento clínico com uso de corticosteróide deve ser avaliado periodicamente e orientado quanto aos possíveis efeitos colaterais da terapia proposta. Sendo assim, torna-se necessária a avaliação oftalmológica regular. O uso indiscriminado ou inadvertido principalmente em crianças ou jovens podem trazer conseqüências graves, como glaucoma de difícil controle e catarata e podendo levar a cegueira irreversível.

REFERÊNCIAS

- Akduman L, Kolker AE, Black DL, Del Priore LV, Kaplan HJ. Treatment of persistent glaucoma secondary to periocular corticosteroids. Am J Ophthalmol 1996; 122:275-7.
- Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. Am J Ophthalmol 1995; 120:55-64.
- Mueller AJ, Jian G, Banker AS, Rahhal FM, Capparelli E, Freeman WR. The effect of deep posterior subtenon injection of corticosteroides on intraocular pressure. Am J Ophthalmol 1998; 125:158-63.
- Aroca-Aguilar, J.D.; Sánchez-Sánchez, F.; Ghosh S., Martínez-Redondo, F.,Coca-Prados, M., Escribano, J., Área de Genética, Faculdade de Medicina Universidad Castilla-La Mancha / Centro Regional de Investigaciones Biomédicas, Albacete; Department of Ophthalmology and Visual Science, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.
- Mills DW, Siebert LF, Climenhaga DB. Depot triamcinolone-induced glaucoma. Can J Ophthalmol 1986; 21:150-2.

- **Luciana Peixoto Finamor^I; Maria Angélica P. Dimantas^{II}; Vânia Ewert de Campos^{II}; João Antônio Prata Jr.^{III}; Cristina Muccioli^{IV}.** The effects of posterior subtenon injection of corticosteroids in patients with uveitis
- Nguyen, T.D., Chen, P., Huang, W.D. e cols. Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *J Biol Chem* 1998; 273(11): 6341-6350.
- Colomb, E., Nguyen, T.D., Bechettille, A. e cols. Association of a single nucleotide polymorphism in the TIGR/MYOCILIN gene promoter with the severity of primary open-angle glaucoma. *Clin Genet* 2001; 60(3): 220-225.
- Alward, W.L., Kwon, Y.H., Khanna, C.L. e cols. Variations in the myocilin gene in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(9): 1189-1197.
- Polansky, J.R., Juster, R.P., Spaeth, G.L. Association of the myocilin mt.1 promoter variant with the worsening of glaucomatous disease over time. *Clin Genet* 2003; 64(1): 18-27.
- Alward, W.L., Kwon, Y.H., Khanna, C.L. e cols. Variations in the Myocilin gene in Patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(9): 1189-1197.
- Alward, W.L. The genetics of open-angle glaucoma: the story of GLC1A and Myocilin. *Eye* 2000; 14(Pt 3B): 429-436.
- Pérez Grossmann, R.A. e cols. Identification of a TIGR gene mutation in random POAG patients in Guatemala. [ARVO abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(suppl): S2703.
- Angius, A.; Spinelli, P.; Ghilotti, G. e cols. Myocilin Gln368stop mutation and advanced age as risk factors for late-onset primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(5): 674-679.
- Karali, A., Russell, P., Stefani, F.H. e cols. Localization of Myocilin/Trabecular Meshwork-Inducible Glucocorticoid Response Protein in the Human Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3): 729-740.